

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-132586

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)5月25日

C 07 D 475/14  
// A 61 K 31/525

AD J

8829-4C  
7375-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 リボフラビン誘導体

⑯ 特 願 昭62-290822

⑰ 出 願 昭62(1987)11月17日

⑱ 発 明 者	立 花	精	京都府京都市左京区下鴨泉川町50
⑲ 発 明 者	高 橋	満 直	大阪府枚方市東香里2丁目9番6号
⑲ 発 明 者	的 場	康 浩	大阪府堺市百舌鳥梅北町3丁目25番105号
⑲ 発 明 者	山 内	伸 伸	大阪府茨木市大住町1-26
⑲ 発 明 者	佐 田	紀 真	大阪府高石市東羽衣7丁目3番17号
⑲ 発 明 者	戸 田	徳 德	大阪府枚方市村野東町46-19
⑳ 出 願 人	白水化学工業株式会社		大阪府大阪市大淀区豊崎3丁目9番7号
㉑ 代 理 人	弁理士 青 山 葵		

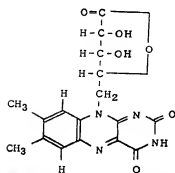
明 細 書

1. 発明の名称

リボフラビン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 次式(I)：



(I)

で表わされるリボフラビン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

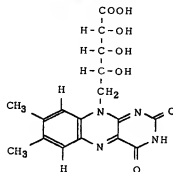
産業上の利用分野

本発明は、生体内で加水分解されて種々の微生物に対する生理活性、特に赤痢の本体をなすシャトネラ・アンティカ(*Chattonella antiqua*)の生

育阻害活性を有するビタミンB<sub>2</sub>酸となる新規なリボフラビン誘導体に関する。

従来の技術

担子菌(*Basidiomycetes*)の1種であるスエヒロタケ(*Schizophyllum commune*)によつて産生されるフラビン誘導体である次式(I')：



(I')

で表わされる7,8-ジメチル-10-(2,3,4-トリヒドロキシ-4-カルボキシブチル)イソプロキサジン(以下、ビタミンB<sub>2</sub>酸という)は、種々の微生物で生理活性を示すだけでなく(タチバナ(S. Tachibana)、ムラカミ(T. Murakami)、モ

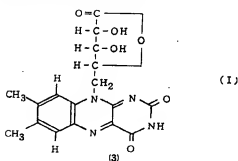
レキユラー・アンド・セルラー・バイオケミストリー (Molecular and Cellular Biochem.)、第51巻、第149頁(1983年)、赤潮の本体をナシヤトネラ・アンティカの生育を極めて低濃度(1ppb)で著しく阻害することが知られている(古城、立花、醸酵工学、第63巻(第2号)、第137頁(1985年))。

#### 発明が解決しようとする問題点

本発明は、このようなビタミンB<sub>2</sub>酸活性を有する新規なリボフラビン誘導体を提供するためになされたものである。

#### 問題点を解決するための手段

即ち本発明は、次式(I)：



5mlを、攪拌器を備えた三口反応容器(30ml)内に入れ、光を遮断した状態で、攪拌下、室温で18時間反応をおこなった。

反応混合物を中圧分取クロマトグラフィー処理(ODSカラム：10φ×300、移動相：CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O系)に付すことによつて、ビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンを6.8mg(1.8×10<sup>-5</sup>mmol)得た(収率6.92%)。

#### 実施例2

ビタミンB<sub>2</sub>酸9.8mg(2.4×10<sup>-5</sup>mmol)、濃硫酸0.5mlおよびメチルアルコール5mlを、攪拌器を備えた三口反応容器(30ml)内に入れ、光を遮断した状態で攪拌下、室温で反応を2時間おこなった。

反応混合物を実施例1と同様の処理に付すことによつて、ビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンを2.2mg(5.9×10<sup>-6</sup>mmol)得た(収率2.46%)〔この場合、ルミフラビンも3.8mg(1.5×10<sup>-5</sup>mmol)得られた〕。

#### 実施例3

で表わされるリボフラビン誘導体に関する。

式(I)で表わされる化合物(以下、ビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンという)の製造方法は特に限定的ではないが、好適な方法はビタミンB<sub>2</sub>酸をエステル化剤、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水剤または濃硫酸、濃塩酸等の酸、芳香族スルホン酸等の有機酸等を用いて分子内エステル化させる方法である。

この場合、通常、ビタミンB<sub>2</sub>酸は0.1～100mmol/lのアルコール溶液として使用し、反応温度は室温～120℃とする。

ビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンはビタミンB<sub>2</sub>酸に比べて、水に対する溶解性はほとんど変わらないが、脂溶性がやや高く、特にアルコール等の有機溶剤に対する溶解性が高い。

以下、本発明を実施例によつて説明する。

#### 実施例1

ビタミンB<sub>2</sub>酸10.6mg(2.6×10<sup>-5</sup>mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド12mg(5.8×10<sup>-5</sup>mmol)およびn-ブチルアルコール

攪拌器を備えた三口反応容器(50ml)内にビタミンB<sub>2</sub>酸20.5mg(5.0×10<sup>-5</sup>mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド15mg(7.3×10<sup>-5</sup>mmol)およびn-ブチルアルコール20mlを入れ、湯浴上(55℃)において、光を遮断した状態で攪拌下で約1時間反応をおこなった。

反応混合物を濃縮した後、冷暗所に放置し、晶出したビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンを14.5mg(3.9×10<sup>-5</sup>mmol)選取した(収率78%)。

#### 実施例4

光を遮断した状態で、反応容器内にビタミンB<sub>2</sub>酸100mg(2.45×10<sup>-4</sup>mmol)を入れ、定温恒温器内において50～150℃で数時間～数十時間加熱脱水をおこなった。反応は定量的に進行した。

生成物を再結晶処理に付してビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンを60mg得た。

上記の実施例で得られたビタミンB<sub>2</sub>酸ラクトンのUVスペクトル、IRスペクトル、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルおよび<sup>13</sup>C-NMRスペクトルをそれぞれ

れ第1図、第2図、第3図および第4図に示す。

# 発明の効果

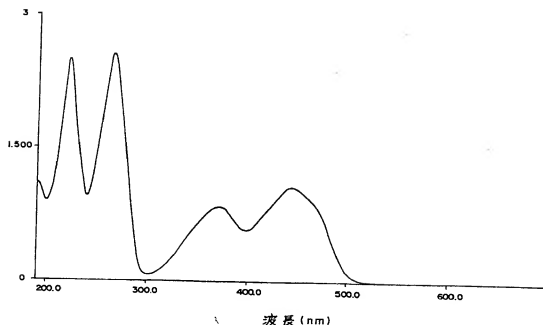
本発明によるビタミンB<sub>2</sub>酸ラク톤は加水分解をうけてビタミンB<sub>2</sub>酸活性を有するので、医薬品の分野等において有用なだけでなく、赤痢の防除剤としても利用可能な化合物である。

## 4.図面の簡単な説明

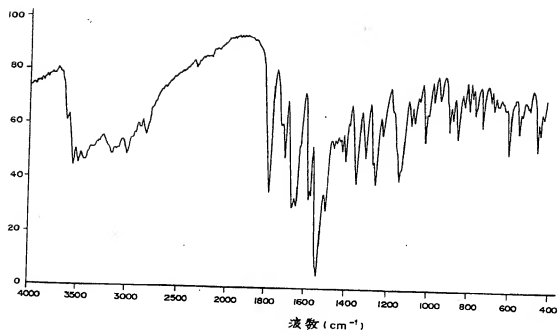
第1図、第2図、第3図および第4図はそれぞれビタミンB<sub>2</sub>酸ラク톤のUVスペクトル、IRスペクトル、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルおよび<sup>13</sup>C-NMR スペクトルである。

特許出願人 白水化学工業株式会社  
代 理 人 青 山 保 隆 氏 2 名

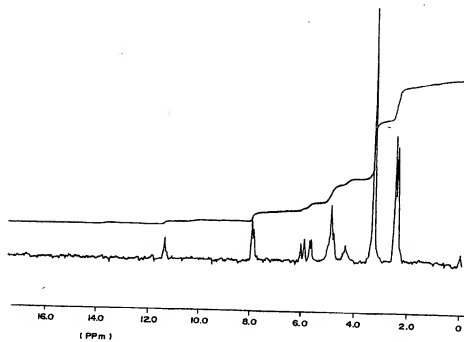
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

